

# Repetitivní sekvence v genomu člověka

Lidský genom se skládá z nerepetitivní neboli jedinečné DNA a z repetitivních DNA sekvencí. Repetitivní sekvence mají význam jak při genové expresi, tak například i při determinaci architektury chromozomů nebo buněčného jádérka. <sup>[1]</sup>

## Rozdělení

Pokud jsou repetitivní sekvence v řadě za sebou v blocích, periodicky se opakujících sekvencí, tak se jedná o **tandemové** repetitivní sekvence. Naopak tomu **rozptýlené** sekvence jsou v genomu náhodně rozptýlené.

### Tandemově opakované

**VNTR** (Variable number of tandem repeats) – Polymorfismus detekovatelný Southernovou metodou, specifickou sondou nebo PCR. Jednotlivé kopie následují jedna za druhou na určitém místě v genomu. Jsou variabilní v počtu opakování jednotek na příslušném lokusu mezi různými chromozómy.

- Dělí se do podskupin podle délky repetitivní sekvence:
  1. **makrosatelitní**
    - zejména v okolí centromer
    - detekovatelné cytogeneticky jako bloky heterochromatinu (zejména chromozomy 1, 9, 16 a Y)
  2. **minisatelitní**
    - opakující se jednotka 5–30 pb
    - podkladem řady polymorfismů
  3. **mikrosatelitní**
    - také podkladem řady polymorfismů DNA (využití pro nepřímou diagnostiku, identifikaci osob)
    - existují i polymorfní úseky tvořené jedním nukleotidem (zejména (A)<sub>n</sub>)
  4. **telomerické repetic**
    - několik kb dlouhé bloky (TTAGGG)<sub>n</sub>
    - zkracovány během dělení, udržovány telomerázou v některých buňkách (zárodečné, kmenové, některé nádorové).

## Rozptýlené

Rozptýlené repetic vznikají nejčastěji procesem **transpozice, "skákání" sekvence DNA na jiné místo genomu**. Většina z těchto sekvencí má schopnost se pohybovat v rámci DNA. Sekvence jsou pak nazývány transpozony.

1. **Retrotranspozony** - jejich typickou vlastností je schopnost se „kopírovat“. Tento děj je zahájen transkripcí DNA do RNA a vložením úseku pomocí reverzní transkriptázy zpět do původního řetězce. Typ sekvence **LINE** - *long interspersed nuclear elements* (5 – 7 kb) je autonomní. Kóduje tedy proteiny nezbytné pro retrotranspozici. Druhým typem sekvence jsou **SINE** - *short interspersed nuclear elements*. Jsou mnohem kratší (100-400 bp). Bývají přidruženy k sekvencím LINE, které umožňuje jejich mobilitu
2. **DNA transpozony** - v tomto případě je sekvence „vystřižena“ a přemístěna na jiný úsek genomu.

Z bezprostředního pohledu nemají transpozony žádnou důležitou funkci v buňce - hovoří se o odpadní DNA (*junk DNA*); nebo o sobecké DNA, neboť se transpozony propagují na úkor buněčných energetických zdrojů. Z širšího úhlu pohledu může být mobilita retrotranspozonů důležitá pro plasticitu genomu.

## Význam

Přispívají k **plasticitě genomu**, což je chápáno jako důležitý **evoluční přínos**. Mohou být ale zdrojem **nehomologních rekombinací** vedoucích k delecím, inversím apod. Na úrovni jedince mohou také být zdrojem škodlivých **mutací**. Amplifikací intragenové repetitivní sekvence (většinou trinukleotidové) může vzniknout skupina lidských dědičných chorob.

## Syndromy způsobené expanzí trinukleotidových repetit

 *Podrobnější informace naleznete na stránce Dynamické mutace.*

Syndromy způsobené expanzí trinukleotidových repetit jsou způsobeny nestabilními/dynamickými mutacemi. Zděděné změny v počtu repetit tří nukleotidů (*CAG, CTG, CGC, GAA*) uvnitř nebo mimo příslušného genu. Do určitého počtu opakování trinukleotidů se onemocnění neprojeví, hovoříme o tzv. **premutaci**. V průběhu meiotického dělení se počty repetit mohou zvýšit až k **plné mutaci**. Plná mutace je následně předána potomku v další generaci, který bude postižen.

### Příklady syndromů

- **Huntingtonova chorea**
  - 5' konec genu – repetice *CAG*
  - normálně 10–34 opakování
  - postižení mají 42–100 kopií
- **Myotonická dystrofie**
  - za 3' koncem genu repetice tripletu *CTG*
  - postižení mají 50 repetit a více
- **Friedreichova ataxie**
  - *GAA* opakování v intronu genu
- **Syndrom fragilního X (fraX)**
  - Amplifikace tripletů *CCG* v genu *FMR1* v regionu *FRAXA* (fragilní místo), který se nachází na dlouhých raménkách chromozomu X.
  - Do 50 repetit – normální alela
  - 50–200 repetit – premutace, zpravidla bez fenotypového projevu
  - 200–230 repetit – plná mutace



Pro syndrom fragilního X je typický protáhlý obličej, velké uši, prominence brady.

## Odkazy

### Související články

- Huntingtonova choroba
- Syndrom fragilního X

### Použitá literatura

- KOČÁREK, Eduard, Martin PÁNEK a Drahůše NOVOTNÁ. *Klinická cytogenetika I : úvod do klinické cytogenetiky, vyšetřovací metody v klinické cytogenetice*. 1. vydání. Praha : Karolinum, 2006. 120 s. ISBN 80-246-1069-8.
- GOETZ, Petr. *Vybrané kapitoly z lékařské biologie I*. 1. vydání. Jinočany : H & H, 1994. 176 s. ISBN 80-85787-56-3.
- GOETZ, Petr, et al. *Vybrané kapitoly z lékařské biologie II*. 1. vydání. Praha : Karolinum, 2002. 139 s. ISBN 80-246-0320-9.
- MOYZIS, R K, K L ALBRIGHT a M F BARTHOLDI, et al. Human chromosome-specific repetitive DNA sequences: novel markers for genetic analysis. *Chromosoma* [online]. 1987, vol. 95, no. 6, s. 375-86, dostupné také z <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3677921>>. ISSN 0009-5915.

### Reference

1. MOYZIS, R K, K L ALBRIGHT a M F BARTHOLDI, et al. Human chromosome-specific repetitive DNA sequences: novel markers for genetic analysis. *Chromosoma* [online]. 1987, vol. 95, no. 6, s. 375-86, dostupné také z <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3677921>>. ISSN 0009-5915.